

Aus der Frauenklinik der Freien Universität Berlin
(Städtische Frauenklinik Charlottenburg)

Direktor: Professor Dr. med. L a x

DIE WIRKUNG VON KONJUGIERTEN ÖSTROGENEN
(PRESOMEN) AUF DAS VAGINALEPITHEL VON
FRAUEN IN DER POSTMENOPAUSE UND IM SENIUM

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus-Jürgen S t a i s c h
aus Stettin

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Frauenklinik der Freien Universität Berlin
(Städtische Frauenklinik Charlottenburg)

Direktor: Professor Dr. med. L a x

DIE WIRKUNG VON KONJUGIERTEN ÖSTROGENEN
(PRESOMEN) AUF DAS VAGINALEPITHEL VON
FRAUEN IN DER POSTMENOPAUSE UND IM SENIUM

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus-Jürgen S t a i s c h
aus Stettin

Dekan : Professor Dr.med. Heinz N a u m a n n

Referent : Professor Dr.med. Herbert L a x

Korreferent : Professor Dr.med. Hans - Werner B o s c h a n n



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am : 27.3. 69

Inhaltsverzeichnis

=====

	<u>Seite</u>
Einleitung	3
Chemie	4
Klimakterium	7
Definition	7
Hormonproduktion	8
Pathophysiologie	8
Zytologie	9
Therapie des klimakterischen Syndroms	11
Konjugierte Östrogene	13
Eigene Untersuchungen und Ergebnisse	
Material und Methodik	18
Ergebnisse	24
Diskussion	42
Zusammenfassung	47
Literatur	49

E i n l e i t u n g

Die Behandlung des klimakterischen Syndroms ist eines der dankbarsten Anwendungsgebiete der Östrogene. Neuerdings haben "konjugierte" Östrogene (Presomen) eine zunehmende Verbreitung bei der Behandlung klimakterischer Ausfallserscheinungen gefunden. Die bisherigen Publikationen stellen die guten Therapieerfolge von Presomen auf den Gesamtorganismus in den Vordergrund. Über die biologische Wirkung auf die primären Erfolgsorgane der hormonalen Aktivität (Uterus und Vagina) ist wenig bekannt.

Die bisherige Hormontherapie war hauptsächlich durch zwei Risiken belastet: mit Hyperplasieblutungen bei Östradiol- und Stilbenestern und mit der Virilisierung bei der Östrogen-Androgen-Kombination.

Es ist das Ziel der vorliegenden Untersuchung, mit Hilfe der funktionellen Zytodiagnostik die Wirkung von Presomen auf das Vaginalepithel zu ermitteln. Außerdem wurde die Schwellendosis ermittelt, bei der es zu Durchbruchs- und Entzugsblutungen kommt. Die Untersuchungen wurden an Frauen in der Postmenopause und im Senium vorgenommen, da in dieser Lebensphase die endogene Östrogenproduktion auf ein Minimum abgesunken ist.

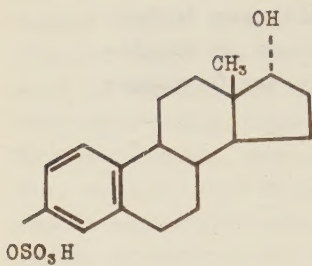
C h e m i e
=====

Die therapeutisch verwendeten konjugierten Östrogene wurden zuerst in den USA unter dem Namen "Premarin" (Ayerst Labs. New York) in die Therapie eingeführt und sind in Deutschland seit April 1964 unter dem Namen "Presomen" (Kali-Chemie) in den Handel gekommen. Dieser Östrogenkomplex, aus dem Harn trächtiger Stuten gewonnen, enthält alle Östrogene in ihrer natürlich vorkommenden wasserlöslichen und oral wirksamen Form in folgender prozentueller Verteilung:

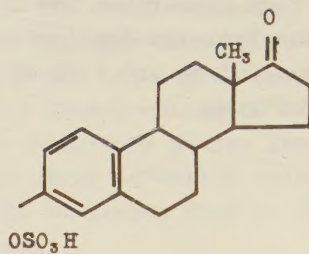
1.) 17 α -Östradiol	6,4 %
(Östra-1, 3, 5 (10)-trien, 3,17 α -diol)	
2.) Östron	51 %
(Hydroxyoestra -, 1, 3, 5 (10)-trien, 17-on)	
3.) Equilin	22 %
(Hydroxyoestra - 1, 3, 5 (10), 7-tetraen, 17-on)	
4.) 17 α -Dihydroequilin	16 %
(Oestra - 1, 3, 5 (10), 7-tetraen, 17 α -diol)	
5.) Equilenin	2,6 %
(Hydroxyoestra - 1, 3, 5 (10), 6, 8 -pentaen, 17-on)	
6.) 17 α -Dihydroequilenin	1,3 %
(Oestra - 1, 3, 5 (10), 6, 8, -pentaen, 3, 17 α -diol)	
7.) Andere Steroide	0,7 %

Unter Konjugierung ist die Esterbildung der im Presomen enthaltenen Steroide mit Schwefelsäure zu verstehen. Die Ketosteroide (Östron, Equilin, Equilenin) lie-

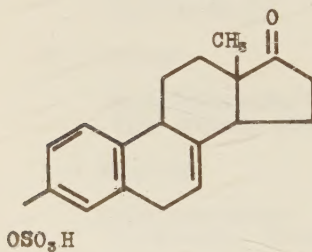
gen als 3-Mono-sulfate vor. Die Diole (Östradiol, Dihydroequilin, Dihydroequilenin) finden sich entweder als 3-Monosulfat, 17-Monosulfat oder als 3-, 17-Disulfat. Die Standardisierung des Präparates erfolgt nach chemischen und colorimetrischen Verfahren. Die Östrogen-Kombination stand uns in Dragéeform mit 0,3 mg und 1,25 mg konjugierter Östrogene zur Verfügung.



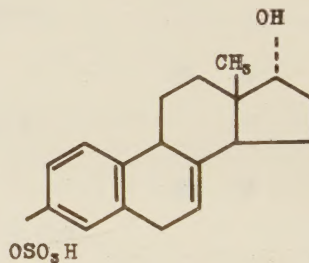
17α-Oestradiolsulfat



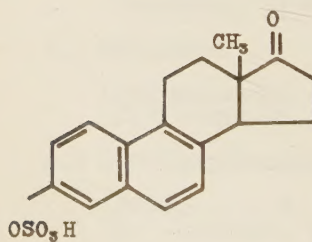
Oestronsulfat



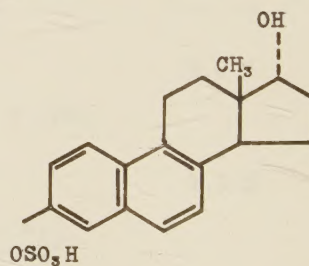
Equilinsulfat



17α-Dihydroequilinsulfat



Equileninsulfat



17α-Dihydroequileninsulfat

K l i m a k t e r i u m =====

Die Begriffe Klimakterium und Menopause werden in der internationalen Literatur bisher von den verschiedenen Autoren in unterschiedlicher Weise verwandt. Wir stützen uns auf die vom Nomenklatur-Komitee der FIGO (12) empfohlene Definition und die Erkenntnisse der endokrinologischen Untersuchungen von KAISER und DAUME (12).

D e f i n i t i o n :

Die Menopause ist der Zeitpunkt der letzten Regel, der retrospektiv eine einjährige Amenorrhoe folgt. Das Klimakterium ist ein Zeitraum von ungefähr 12 Jahren, welcher die Übergangsphase von der vollen Geschlechtsreife bis zum Senium der Frau darstellt.

KAISER und DAUME (12) haben 1965 anhand von Gonadotropin- und Östrogenausscheidungen im Harn Menopause und Klimakterium zeitlich und begrifflich näher charakterisiert. Ihre Untersuchungen an einem Kollektiv von 67 Frauen jenseits des 40. Lebensjahres zeigten, daß die Östrogenausscheidung schon über zweieinhalb Jahre vor der letzten Regel signifikant niedriger lag als in der Geschlechtsreife. Zum gleichen Zeitpunkt steigt die Gonadotropinausscheidung reaktiv an. Sie liegt doppelt so hoch wie bei den Maxima der Normalzyklen. Die Östrogenwerte sinken etwa sechs Jahre nach der letzten Regel auf das definitive Niveau des Seniums ab. Diese Befunde veranlassen die Autoren zu folgender Auffassung. Als Klimakterium wird die gesamte Phase der Umstellung von der Geschlechtsreife bis zum Senium der Frau bezeichnet, welche etwa zwölf Jahre dauert. "In das Klimakterium fällt der Zeitpunkt der letzten Regel, die Menopause" (KAISER und DAUME, 12). Ausgehend von der Menopause ist es folgerichtig, die Zeitspanne vorher als Praemenopause, die

Zeit nach diesem Termin als Postmenopause zu bezeichnen. Beide Abschnitte des Klimakteriums dauern je etwa sechs Jahre. Auf das Klimakterium folgt das Senium.

Hormonproduktion im Klimakterium

Da die Funktion der Hauptproduzenten für Östrogene, der Ovarien, allmählich erlischt, stellt sich die Frage, ob von anderen Organen vikariierend Östrogene gebildet werden können. Denn es findet sich auch im Senium noch eine basale Östrogenausscheidung. DICZFALUSY (4) vertritt die Ansicht, daß es mindestens fünf Östrogenquellen gibt: Ovarien, Nebennierenrinde, die periphere Umwandlung aus Androgenen und Kortikosteroiden und östrogene Stoffe, die mit der Nahrung aufgenommen werden.

Pathophysiologie des Klimakteriums

Das klimakterische Syndrom

Etwa 60 % (19) aller Frauen leiden an klimakterischen Ausfallerscheinungen, die als klimakterisches Syndrom bezeichnet werden. Diese werden in drei Gruppen eingeteilt:

a) Neuro-vegetative Störungen

Im Vordergrund stehen Hitzewallungen mit Schweißausbrüchen, Schlaflosigkeit, Tachykardien, labiler Hypertonus. WENNER und HAUSER (27) konnten mit Hilfe spezieller vegetativer Untersuchungsmethoden nachweisen, daß es sich um hypersympathikotone, lokalisierte Anfälle handelt.

b) Psychische Störungen, wie nervöse Reizbarkeit, Angstgefühle und Depressionen

c) Trophische Störungen der Urogenitalorgane

Das atrophische Epithel neigt besonders zu entzündlichen Reaktionen wie Kolpitis und Vulvitis senilis. Ferner finden sich Kraurosis und Pruritus vulvae.

Es liegt nahe, den Schweregrad des klimakterischen Syndroms in einen festen Zusammenhang zur Östrogenausscheidung und zur Proliferationshöhe des Vaginalepithels zu bringen.

DICZFALUSY (3) stellt hierzu fest: "Eine bestimmte Korrelation zwischen Stärke, Häufigkeit der Beschwerden und qualitativer und quantitativer Art der Östrogenausscheidung ist bisher nicht zu führen gewesen."

Zytologie in der Postmenopause und im Senium

1960 fand STOLL (23) an einem großen Kollektiv von 1111 Frauen in der Postmenopause folgende Verteilung von vaginalen Zellausstrichtypen. In dem Zeitraum von zwei bis zehn Jahren nach der Menopause hatten 21 % der Frauen einen östrogenen Ausstrichtyp, 55 % eine mittlere Proliferation und 24 % eine Atrophie. Zehn bis n Jahre nach der letzten Regel hatten nur noch 14 % einen östrogenen Ausstrich. Die Zahl der Zellbilder mit mittlerer Proliferation steigt auf 49 %, die der Atrophie auf 37 %.

Unterschiedlich werden die Beziehungen zwischen klimakterischen Beschwerden und zytologischem Ausstrichbild beurteilt. WIED (28) untersuchte 300 Patientinnen mit klimakterischen Ausfallserscheinungen zytologisch. Er fand bei fast allen im Ausstrich Zeichen einer Proliferation. An einem anderen Kollektiv von 300 Patientinnen mit atrophischem Ausstrich klagten 294 nicht über Ausfallserscheinungen. WIED (28) schloß daraus, daß der Atrophietyp im Postmenopauseabstrich ein Zeichen eines endokri-

nen Ruhestandes ist, bei welchem keine behandlungsbedürftigen Ausfallserscheinungen mehr auftreten.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen registrierte HERRMANN (11) 1957 einen weit höheren Prozentsatz atrophischer Zellausstriche bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden. In 14 Fällen bei insgesamt 85 Patientinnen mit klimakterischem Syndrom fand er ein atrophisches Zellbild, 31 Fälle wiesen eine mittlere und 40 Fälle eine hohe Proliferation auf. Auch GOECKE (7) kann den Angaben von WIED (28) nicht zustimmen, daß bei einer Atrophie im zytologischen Funktionsbild keine klimakterischen Beschwerden vorhanden sind.

1957 weisen HERRMANN (11) und 1960 STOLL (23) anhand laufender Abstrichkontrollen darauf hin, daß auch in der Postmenopause zyklische Schwankungen am Vaginal-epithel als Ausdruck einer rhythmischen Hormoneinwirkung zu erkennen sind. 1964 beobachtet VEZIRIS (25) in der Postmenopause zyklische Proliferationsschwankungen mit einer Periodenlänge von 27 - 35 Tagen. Sowohl bei den Ausstrichtypen der "Hyperfollikulinie" als auch bei der "Hypofollikulinie" ist dieses Verhalten zu sehen. Erst nach der längeren Zeit von 15 - 20 Jahren nach dem Eintritt der Menopause wird jede Rhythmik vermißt. Wir sehen somit, daß in der Postmenopause ein atrophisches Zellbild keineswegs obligatorisch ist. Trotz Sistieren der Menses sind zytologisch nach Anzeichen von Hormoneinwirkungen erkennbar. Mit Hilfe der Vaginalzytologie sind wir in der Lage, bereits geringfügige, noch nicht auf das Endometrium ansprechende östrogene Einflüsse am Vaginalepithel nachzuweisen.

Therapie des klimakterischen Syndroms

Zur Behandlung des klimakterischen Syndroms werden folgende Medikamente verabreicht:

- 1.) Östrogene
 - a) Östradiol-ester
 - b) Östriol
 - c) konjugierte Östrogene
- 2.) Stilbene
- 3.) Östrogen-Androgen-Gemische
- 4.) Tranquillizer

Der Behandlung klimakterischer Ausfallerscheinungen mit Östrogenen liegt der Gedanke zugrunde, daß es sich hierbei primär um ein Hormonmangelsyndrom handelt. Die folgerichtige Therapie scheint deshalb die Substitutions-therapie zu sein. LAURITZEN (14), WATTEVILLE (26), HAMBLEN (9) und BISHOP (1) haben für die Behandlung der klimakterischen Beschwerden nach natürlicher Menopause folgende Richtlinien herausgegeben:

- 1.) Einstellung auf die minimale Substitutionsdosis bis die subjektiven Symptome des klimakterischen Syndroms behoben sind
- 2.) Allmähliches Ausschleichen der Hormonbehandlung bis die Selbstregulation des Organismus erreicht ist

Eine Sonderstellung nimmt das Ö s t r i o l ein. Während Beschwerdefreiheit bei einer Tagesdosis von 0,5 mg Östriol nur in 50 % zu erreichen ist (22), reichen selbst große Mengen nicht aus, um die Funktionalis des Endometriums zur Proliferation zu bringen. Das Vaginalepithel nähert sich jedoch vollständig dem normal mit Hormonen versorgten Gewebsbild (17). Es ist deshalb besonders zur Behandlung von Involutionsvorgängen der Vagina und Vulva geeignet. Die Nachteile der Östrogenbe-

handlung liegen vor allem in der Auslösung von Hyperplasieblutungen, die die Patientinnen beunruhigen und eine diagnostische Abrasio zum Ausschluß eines Karzinoms notwendig machen. Androgen-Östrogen-Gemische bezeichnet LAURITZEN (14) als "stärkste Waffe gegen die vegetativen Beschwerden des klimakterischen Syndroms". Ihre Anwendung ist jedoch durch die gravierenden Nebenwirkungen der Virilisierung begrenzt, welche sich in Hirsutismus, Vertiefung der Stimme und Klitoris-hypertrophie ausdrücken.

K o n j u g i e r t e Ö s t r o g e n e

Der erste Bericht über die Behandlung der klimakterischen Beschwerden mit konjugierten Östrogenen ist in den USA 1943 von GLASS und ROSENBLUM (6) veröffentlicht. Der Behandlungserfolg alleiniger Premarin-Medikation (1,25 mg/d) wird mit dem Behandlungserfolg bei alleiniger Diaethylstilboestrol-Applikation (0,25 - 1,0 mg/d) und einer Kombination von Premarin und Diaethylstilboestrol gegenübergestellt. Als Kriterien für die therapeutische Wirksamkeit gelten das subjektive Wohlbefinden sowie der Vaginalsmear der Patientinnen. Dabei kommen beide Autoren zu dem Schluß, daß die alleinige Behandlung mit konjugierten Östrogenen bei der Mehrzahl der Patientinnen die Ausfallerscheinungen beseitigt. Durch die Medikation mit Diaethylstilboestrol sind die klimakterischen Beschwerden jedoch in kürzerer Zeit unter Kontrolle zu bringen. Die Autoren heben jedoch besonders hervor, daß die mit Premarin behandelten Frauen über ein stärkeres Maß von allgemeinem Wohlbefinden berichten. GLASS und ROSENBLUM (6) empfehlen deshalb als Anfangsdosis für die ersten ein bis zwei Wochen die Kombinationstherapie, wobei Premarin (1,25 mg/d) und Diaethylstilboestrol (0,25 - 1,0 mg/d) alternierend jeden zweiten Tag verabreicht werden sollen. Die Erhaltungsdosis wird mit konjugierten Östrogenen (1,25 mg/d) allein weitergeführt. Nach diesem Therapieplan konnten bei 95 % der 85 behandelten Patientinnen die klimakterischen Ausfallerscheinungen beherrscht werden. Sechs Patientinnen bekamen eine Entzugsblutung (= 7,0 %).

Die tägliche Verabreichung von einer oder zwei Tabletten Premarin bei kastrierten Frauen "will cornify the atrophic vaginal smear within one week" (6). Die subjektive Beschwerdefreiheit und die Proliferation des Vaginalepithels gehen nicht immer parallel einher. Patientinnen, die seit

sehr langer Zeit unter klimakterischen Ausfallserscheinungen zu leiden hatten, zeigten unter der Kombinations-therapie häufig ein bereits hoch proliferiertes Vaginalepithel, während ihre subjektiven Beschwerden noch andauerten.

NEUSTAEDTER (15) veröffentlichte ebenfalls 1943 einen mit zytologischen Ausstrichbildern illustrierten Bericht. Er berichtet über Behandlungserfolge mit Premarin bei 53 Patientinnen mit klimakterischen Ausfallserscheinungen. Die zytologischen Ausstriche zeigten vor der Therapie teils eine Atrophie, teils Mischtypen. Als Anfangsdosis verabreichte NEUSTAEDTER (15) täglich drei Tabletten zu 1,25 mg Premarin bis die Hitzewallungen verschwanden. Nach durchschnittlich zehn Tagen wurden 51 Patientinnen völlig beschwerdefrei. Als Erhaltungsdosis wird die kleinste Dosis verordnet, welche eben noch Symptommfreiheit gewährt. Sie liegt individuell unterschiedlich zwischen einer Tablette pro die und einer alternierenden Applikation von einer bzw. zwei Tabletten jeden zweiten Tag. In fünf Fällen stellten sich Durchbruchblutungen ein (= 9,4 %). Innerhalb von sieben Tagen wiesen fast alle Frauen ein hoch proliferiertes Vaginalepithel auf ("high type of cornification") (15).

Im Gegensatz zu GLASS und ROSENBLUM (6) berichten NEUSTAEDTER (15) und PERLOFF (16), daß bei einigen Frauen noch eine atrophische Mucosa vorlag, obwohl sie eine schnelle Besserung ihrer Beschwerden erzielten. Fassen wir die Beobachtungen von GLASS und ROSENBLUM (6) und die von NEUSTAEDTER (15) und PERLOFF (16) über die Beziehungen zwischen Symptommfreiheit und Funktionsbild des Vaginalepithels zusammen, so kommen wir zu folgendem Schluß:

In der Regel kommt es unter der Behandlung mit konjugierten Östrogenen zur Beseitigung der klimakterischen Ausfallserscheinungen bei gleichzeitiger Proliferation des Vaginalepithels bis zur Superfizialzellschicht. Es

gibt jedoch einerseits Frauen, die zwar schon ein hoch proliferiertes Vaginalepithel aufweisen, aber noch unter neuro-vegetativen Beschwerden leiden, und andererseits finden sich Frauen, deren zytologisches Ausstrichbild kaum eine östrogene Stimulation erkennen läßt, die aber trotzdem schon beschwerdefrei sind.

Auch HAMBLEN (8) empfiehlt 1948 eine zyklische Applikation von Premarin zur Behandlung des klimakterischen Syndroms. Sein Therapieplan sieht eine 20-tägige Verabreichung von täglich 0,625 mg Premarin und ein anschließendes behandlungsfreies Intervall von zehn Tagen vor. Diese Dosisangabe liegt erheblich unter den Empfehlungen von GLASS und ROSENBLUM (6), NEUSTAEDTER (15), PERLOFF (16) und LAURITZEN (13). Über die Nebenwirkungen sagt HAMBLEN (8): "Even this small dosage, if continued for many cycles, may be followed by withdrawal bleeding."

Die erste Publikation in Deutschland über die Behandlung klimakterischer Beschwerden mit konjugierten Östrogenen wurde 1964 von LAURITZEN (13) herausgegeben. Der Autor behandelte 94 Patientinnen mit neuro-vegetativen Symptomen und 57 Patientinnen mit atrophischen und entzündlichen Erkrankungen des Urogenitalsystems. In einer tabellarischen Übersicht werden die Ergebnisse bei den einzelnen Symptomen der neuro-vegetativen Beschwerden sowie die Ergebnisse bei den Indikationsgebieten der Erkrankungen des Urogenitalsystems zusammengestellt. LAURITZEN (13) berichtet über die außerordentlich guten Therapieerfolge, die von keinem der bisher angewandten Hormone erreicht wurden. Das Präparat zeigte keine Nebenwirkungen, "insbesondere besteht keine Gefahr uteriner Blutungen". Diese Feststellung steht jedoch im Gegensatz zu früheren Erfahrungen von GLASS und ROSENBLUM (6), NEUSTAEDTER (15), PERLOFF (16), sowie der jüngsten Publikation von HEINEN und SIEGEL (10). LAURITZEN empfiehlt folgende Intervallbehandlung: 20 Tage lang täglich ein

Dragée Presomen (1,25 mg), dann siebentägige Pause.

HEINEN und SIEGEL (10) veröffentlichten 1965 ihren ersten Bericht über klinisch-experimentelle Untersuchungen mit Presomen bei Frauen in der Postmenopause. Die Ergebnisse bei 50 Frauen mit insgesamt 126 Presomen-Kuren werden nach folgenden Gesichtspunkten beurteilt: Symptombefreiheit, Verhalten von Vaginalepithel und Endometrium. Unter einer Presomen-Kur ist die 20-tägige orale Verabreichung mit einer anschließenden achttägigen Therapiepause zu verstehen, wobei die tägliche Östrogendosis 0,3 mg, 0,6 mg, 0,9 mg oder 1,25 mg beträgt. In Übereinstimmung mit anderen klinischen Erfahrungsberichten (6, 13, 15, 16) wurden bei 1,25 mg Presomen täglich eine wesentliche Besserung oder ein völliger Rückgang der vegetativen Beschwerden festgestellt. Besonders nach 20-tägiger Verabreichung von 1,25 mg Presomen kommt es im vaginalen Zellbild, das vor Therapiebeginn als "atrophisches Zellbild" imponierte, zu einer mehr oder weniger intensiven Proliferation. Es fanden sich alle Grade eines vermehrten Östrogen-Effektes, wobei zahlenmäßig die Bilder mit gutem Östrogeneffekt im Vordergrund standen. In Einzelfällen ließ sich eine gute Östrogenwirkung schon nach 6,5 mg bis 11,25 mg Presomen erkennen. Die Proliferationshöhe des Vaginalepithels scheint dosisabhängig zu sein, denn nach 20-tägiger Applikation von täglich 0,9 mg, 0,6 mg und 0,3 mg Presomen war "... im allgemeinen im zytologischen Funktionsbild ein entsprechend geringerer Östrogeneinfluß zu erkennen".

In ähnlicher Weise fanden die Autoren durch konjugierte Östrogene hervorgerufene Proliferationen am Endometrium. In 10,8 % der Fälle beobachteten HEINEN und SIEGEL (10) östrogene Entzugsblutungen bei jenen Frauen, die mit mehreren aufeinanderfolgenden Presomen-Kuren (1,25 mg/d) behandelt wurden. Aus dieser Angabe läßt sich jedoch weder die Hormondosis, noch die Gesamtbehandlungsdauer er-

sehen, bei welcher ein blutungsfähiges Endometrium aufgebaut wird. Wegen der relativ hohen Frequenz östrogen-er Entzugsblutungen wird deshalb die Behandlung des klimakterischen Syndroms mit einer Tagesdosis von 0,6 mg oder 0,9 mg Presomen empfohlen.

Nach der Durchsicht der Literatur über das Problem der Behandlung des klimakterischen Syndroms mit konjugierten Östrogenen kommen wir zu folgendem Schluß:

Konjugierte Östrogene beseitigen fast immer die Beschwerden der klimakterischen Ausfallerscheinungen. Die Zielorgane der hormonalen Aktivität, Vaginalepithel und Endometrium, werden durch diesen Östrogenkomplex zum Wachstum angeregt. Es ist in der Praxis kaum möglich, vor jeder Therapie die Östrogensituation bei jeder Frau zu bestimmen. Der Nachteil der derzeitigen Hormonsubstitution beim klimakterischen Syndrom besteht darin, daß die individuelle endogene Östrogenproduktion unberücksichtigt bleibt. Daraus ergibt sich, daß unerwünschte Uterusblutungen immer dann auftreten, wenn die aufgepfropfte Substitutionsdosis zusammen mit der noch vorhandenen endogenen Östrogenproduktion die Blutungsschwelle überschreitet.

Eigene Untersuchungen und Ergebnisse

Material und Methodik

Es ist der Zweck der vorliegenden Arbeit, die Wirkung von konjugierten Östrogenen (Presomen) auf das Vaginalepithel und das Endometrium bei Frauen in der Postmenopause und im Senium festzustellen.

Die folgende Untersuchung wurde an insgesamt 41 Frauen durchgeführt. Die Patientinnen befanden sich im Städtischen Hospital Streitstraße in Berlin-Spandau. Wir danken dem Chefarzt des Hospitals, Herrn Dr. med. Ernst Feund, für seine hilfreiche Unterstützung bei den Untersuchungen.

Die altersmäßige Verteilung geht aus Tabelle I hervor.

Tabelle I: Altersverteilung der untersuchten Frauen

<u>Altersgruppe</u>	<u>Anzahl der Patientinnen</u>
51 - 55	2
56 - 60	0
61 - 65	2
66 - 70	6
71 - 75	5
76 - 80	5
81 - 85	13
86 - 90	8
	41

Die jüngste Probandin war 52-jährig, die älteste 90-jährig. Bei einem Durchschnittsalter von 77,1 Jahren befanden sich alle Frauen mindestens drei Jahre, meist jedoch mehr als 20 Jahre nach der natürlichen Menopause.

Vor jeglicher Hormonapplikation untersuchten wir ein größeres Kollektiv von Frauen klinisch und zytologisch.

Wir wählten nur solche Frauen für unsere Untersuchungen heraus, die folgende Voraussetzungen erfüllten:

1. Eine Atrophie des Vaginalepithels (Abb. 11). Diese wurde durch mehrere Kontrollabstriche bestätigt. Zur Testung wurden jedoch auch einige Frauen herangezogen, die einen Mischtyp B (2) oder einen sogenannten androgenen Proliferationstyp (28) aufwiesen. Sontanproliferationen wurden in unserem Patientengut nicht beobachtet.
2. Keine infektiösen Prozesse der Vagina. Ebenso wurden von der Untersuchung jene Fälle ausgeschlossen, in denen ein Deszensus vaginae, ein Prolaps des Uterus, eine Kraurosis oder eine Leukoplakie vorlagen.
3. Keine Hormonbehandlung (Anabolica), Bestrahlung oder örtliche Therapie.

Zur Vermeidung einer bakteriellen Zytolyse des proliferierenden Vaginalepithels wurden jeder Patientin im Laufe der Untersuchung Aureomycin-Vaginal-Suppositorien verabreicht. Die Applikation des Medikamentes in stationärer Behandlung bot gegenüber einem ambulanten Patientengut den Vorteil, die Einnahme des Präparates streng überwachen zu können. Alle Frauen einer Untersuchungsreihe konnten in regelmäßigen Abständen und nach gleicher Hormondosis untersucht werden.

In den Untersuchungsreihen I - III sollte zusätzlich die Frage geklärt werden, inwieweit die Behandlung mit konjugierten Östrogenen zu Veränderungen des Endometriums führt. Von klinischer Seite wurde teilweise auf die völlig unbedeutende Blutungsfrequenz nach Verabreichung von Presomen hingewiesen (13). Strichkürettagen konnten jedoch aus technischen Gründen nicht ausgeführt werden. In der vierten Untersuchungsreihe unternahmen wir deshalb den Versuch, durch eine Langzeitapplikation von Presomen eine indirekte Aussage über das Verhalten des Endometriums zu erlangen.

Bei insgesamt 41 Probandinnen wurden 245 zytologische Untersuchungen durchgeführt. Die Behandlung mit Presomen umfaßt vier Gruppen von Frauen:

Wie die Tabelle II zeigt, entfallen auf die Gruppe I a (1,25 mg/d; 20 Tage) 70 zytologische Untersuchungen bei zehn Frauen, auf die Gruppe I b (Regressionsphase; 20 Tage nach Absetzen von Presomen) 12 zytologische Untersuchungen bei sieben Frauen, auf die Gruppe II (1,25 mg jeden zweiten Tag; 20 Tage) 48 zytologische Untersuchungen bei acht Frauen, auf die Gruppe III (0,3 mg/d; 20 Tage) 60 zytologische Untersuchungen bei zehn Frauen und auf die Gruppe IV (1,25 mg/d; 60 Tage) 55 zytologische Untersuchungen bei 13 Frauen.

Tabelle II: Anzahl der zytologischen Untersuchungen unter Presomen

Presomendosis	Anzahl der Frauen	Zahl der zytologischen Abstriche
Ia. Gruppe (1,25 mg/d; 20 Tage)	10	70
Ib. Gruppe (20 Tage nach Absetzen von Presomen)	7	12
II. Gruppe (1,25 mg jeden 2. Tag; 20 Tage)	8	48
III. Gruppe (0,3 mg/d; 20 Tage)	10	60
IV. Gruppe (1,25 mg/d; 60 Tage)	13	55
	41	245

Am 3. oder 4. Tag nach Behandlungsbeginn erfolgte der erste Kontrollabstrich. Während der folgenden 16 bzw. 17 Tage folgten dann weitere Abstrichkontrollen in Abständen von drei Tagen. Die Frauen der Gruppe I b - es handelt sich hierbei um sieben Frauen der Gruppe I a -

wurden zusätzlich am 30. und 40. Tag nach Versuchsbeginn, d.h. 10 bzw. 20 Tage nach Absetzen des Medikamentes untersucht. Die Kontrollabstriche der Gruppe IV erfolgten nur am 30., 40., 50. und 60. Tag der Behandlung.

Entnahmetechnik

Zur Entnahme der Abstriche wurde die Portio mit trockenen Specula eingestellt. Mit einem in physiologischer NaCl-Lösung getränkten Watteträger entnimmt man das Zellmaterial aus dem oberen Drittel der seitlichen Vaginalwand. Der Watteträger wird auf einem numerierten Objektträger ausgestrichen. Die Fixierung erfolgt unverzüglich in einem aus gleichen Teilen von 95%-igem Alkohol und Äther bestehenden Gemisch. Für jede Untersuchung werden stets zwei Präparate angefertigt, nach Papanicolaou gefärbt und anschließend mit Kanadabalsam und einem Deckglas eingedeckt.

Auf den in unserer Klinik üblichen Gebrauch des Holzspatels mußten wir bei diesem Patientengut verzichten. Bei der sekretarmen, atrophischen Vagina des Seniums, die zudem häufig ein geschrumpftes, kleinkalibriges Lumen zeigt, war es vielfach unmöglich, außer den Specula auch noch einen Holzspatel in die Vagina zu manipulieren. Einige Paralleluntersuchungen mit Holzspatel und Watteträger zeigten, daß mit dem Watteträger mehr Zellmaterial geschürft werden konnte. Mit dieser Ausstrichtechnik läßt sich ein gleichmäßiger Film von Zellen auf dem Objektträger erzeugen, während bei Verwendung des Holzspatels Zusammenballungen und Überlagerungen von Zellen vorkommen, die eine Beurteilung der Einzelzellen erschweren.

Auswertung

Die Vaginalausstriche wurden nach folgenden Gesichtspunkten ausgewertet:

1. Zelluläre Bestandteile
 - a. Parabasalzellen
 - b. kleine Intermediärzellen
 - c. große Intermediärzellen
 - d. Superfizialzellen
2. Blutbestandteile
 - a. Leukozyten
 - b. Erythrozyten
3. Bakterien, Protozoen, Pilze
 - a. Döderleinsche Bakterien
 - b. Kokken
 - c. Mischflora
 - d. Trichomonaden
 - e. Bakterium *Leptothrix vaginalis*
4. Gesamteindruck
 - a. degenerative Autolyse
 - b. bakterielle Zytolyse
 - c. Zellfaltung

Zur Auswertung der Präparate diente ein biokulares Zeiss-Mikroskop mit Planobjektiven und Phasenkontrastsystem (Objektive 10 x, 25 x, 40 x; Okulare 12,5 x).

Die zytologische Interpretation der Ausstriche erfolgte nach drei Methoden:

1. Durch die Gradeinteilung nach SCHMITT (21) zur Schnellorientierung unter Berücksichtigung des gesamten Zellbildes, speziell der Leukozytenreaktion.
2. Durch Bestimmung des Reifungs-Index (= Maturation-Index nach FROST (5)). Dieser Index gibt die prozentuelle Verteilung von Parabasal-, Intermediär- und

Superfizialzellen im Ausstrich wieder; große und kleine Intermediärzellen wurden hierbei getrennt aufgeführt.

3. Durch Bestimmung des Eosinophilie-Index (E.I.) = Prozentsatz der eosinophilen Zellen unter den Superfizialzellen.

Der Pyknose-Index (P.I.), identisch mit dem Superfizialzell-Index, wurde mit Hilfe des Phasenkontrastmikroskopes (20) bestimmt. Pro Ausstrich wurden jeweils 200 Zellen in verschiedenen Gesichtsfeldern ausgezählt.

Die Errechnung der Standardabweichung des Mittelwertes ($S\bar{x}$) als Maß für die Schwankungen der Einzelwerte um den arithmetischen Mittelwert erfolgt nach den Formeln

S = Standardabweichung

x = arithmetischer Mittelwert

$\bar{x}$ = Einzelmessung

n = Zahl der Messungen

$S\bar{x}$ = Standardabweichung des Mittelwertes

$$S = \pm \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

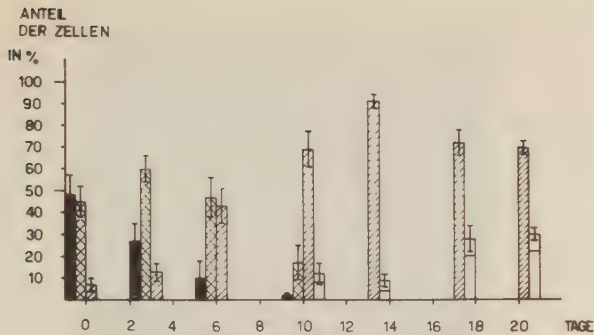
$$S\bar{x} = \pm \frac{S}{\sqrt{n}}$$

E r g e b n i s s e: Gruppe I a

In der ersten Untersuchungsreihe wurde Presomen in der von den meisten Autoren empfohlenen Standarddosierung verabreicht. Der Reifungs-Index vor Beginn der Behandlung war wie folgt: 48 / 45 / 7 / 0. Von links nach rechts gelesen finden sich 48 % Parabasalzellen, 45 % kleine Intermediär-, 7 % große Intermediärzellen, aber keine Superfizialzellen. Eine Proliferation des Vaginalepithels ist, wie Abb. 1, Tab. IV zeigen, bereits am 3. Tag nach einer Dosis von 3,75 mg zu beobachten. Die Zahl der Parabasalzellen fällt ab, die Zahl der kleinen und großen Intermediärzellen beginnt anzusteigen.

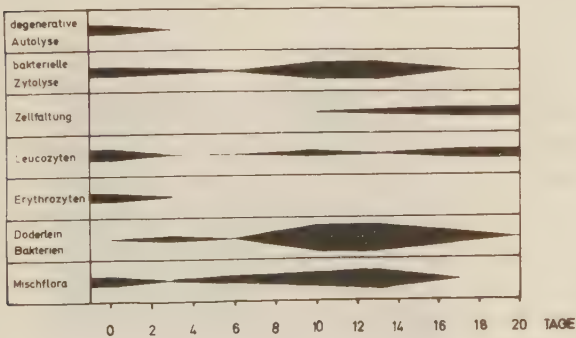
Am 10. Tag nach insgesamt 12,50 mg treten die ersten Superfizialzellen auf (P.I. = 12 %).

Am 13. Tag (16,25 mg) verschwindet das bisher polymorphe Ausstrichbild. Es sind nur noch Zellen der beiden obersten Zellschichten des Vaginalepithels, große Intermediär- und Superfizialzellen im Ausstrich vorhanden. Der Reifungs-Index am 20. Tag (25 mg) beträgt 0 / 0 / 70 / 30 und unterscheidet sich nur von dem des 17. Tages durch eine Zunahme der Superfizialzellen von 2 %. Der E.I. verläuft fast parallel zum P.I. Am 20. Behandlungstag zeigen 73 % der Superfizialzellen eine Eosinophilie. Die stärkste Besiedlung der Vagina mit Döderleinschen Bakterien und begleitender bakterieller Zytolyse ist am 10. und 13. Tag zu beobachten (Abb. 2). Die Reifungs-Indices vor und nach der Antibioticainstillation hatten sich kaum verschoben.



bb. 1 Gruppe I a

Graphische Darstellung von Reifungs-Indices
der vom seitlichen Scheidengewölbe entnom-
menen Abstriche. Behandlung mit täglich
1,25 mg Presomen 20 Tage lang



bb. 2 Gruppe I a

Abb. 1 und Abb. 2 ergeben die Korrelation von
Epithelzellbild und Häufigkeit von Blutzellen
und Bakterien im Vaginalsmear.

Legende:

- Parabasalzellen
- Superfizialzellen
- ▨ kl. Intermediärzellen
- ▩ gr. Intermediärzellen
- I Standardabweichung des Mittelwertes ($S_{\bar{x}}$)

Der Anteil der eosinophilen Zellen ist durch einen Quer-
strich in der Säule der Superfizialzellen markiert.

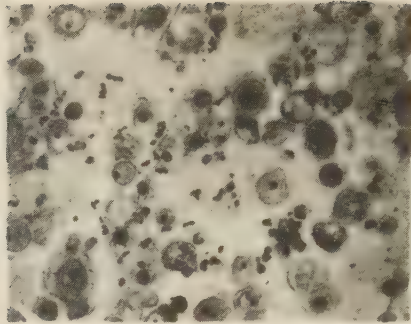


Abb. 11 Smear vor der Presomenbehandlung
atrophisches Zellbild

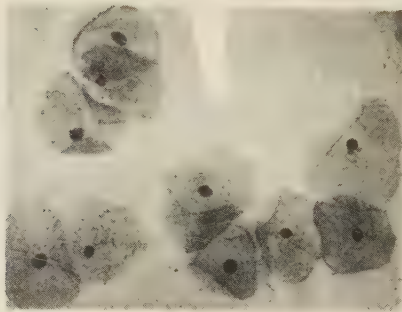


Abb. 12 Smear nach 20-tägiger Verabreichung von
täglich 1,25 mg Presomen:

Ausgeprägter Östrogeneffekt mit eosinophilen
Superfizialzellen, die pyknotische Kerne haben
und große Intermediärzellen mit bläschenförmigen
Kernen und zyanophilem Zytoplasma.

R e g r e s s i o n s p h a s e : Gruppe I b

10 Tage nach Absetzen der Presomen-Medikation (Abb. 3) ist immer noch ein relativ hoch proliferiertes Epithel zu beobachten (88 % große Intermediärzellen, 12 % Superfizialzellen). Einen deutlichen Abfall zeigt der E.I., der jetzt nur noch 25 % ausmacht (Tab. IV). 20 Tage nach Beendigung der Behandlung weist der Ausstrich bei einem Reifungs-Index von 11 / 53 / 34 / 2 eine bunte Verteilung aller im Vaginalepithel vorkommenden Zelltypen auf. Die vor Beginn der Östrogenbehandlung bestehende Ausgangssituation ist jedoch noch nicht wieder erreicht. Mit der Regression des hoch proliferierten Vaginalepithels am 30. und 40. Tag geht eine Zunahme der Döderlein- und Mischflora einher. Es stellt sich eine bakterielle Zytolyse und eine stärkere Leukozytenreaktion ein (Abb. 4).

Die Standardabweichung des Mittelwertes ($S\bar{x}$) ist bei beginnender Proliferation am größten und erreicht am 20. Tag den kleinsten Wert. Deutliche Unterschiede hinsichtlich der Streuung der Reifungs-Indices der Einzelpersonen bestehen zwischen dem 10. und 20. Tag der Regression. Während am 10. Tag die Zellbilder kaum voneinander differieren, ist am 20. Tag des Hormonentzuges ebenso wie auch unter der zunehmenden Hormonstimulation zu Beginn des Versuches die Reaktionsweise individuell sehr verschieden. Eine Korrelation zwischen Proliferationsgeschwindigkeit einerseits und Regressionsgeschwindigkeit andererseits bei den einzelnen Personen, wie sie an Hand des Reifungs-Index geprüft werden, ließ sich nicht feststellen.

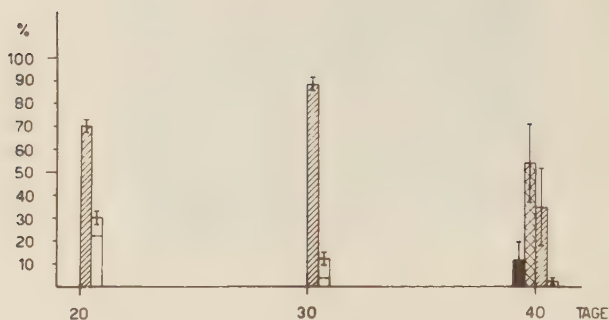


Abb. 3 Gruppe I b

Regressionsphase

Reifungs-Indices 10 bzw. 20 Tage nach Absetzen von Presomen.

Die Säulen am 20. Tag in Abb. 3 sind identisch mit denen der Abb. 1 am 20. Behandlungstag.

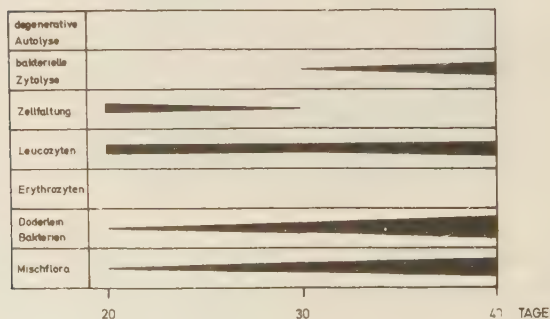


Abb. 4 Gruppe I b

Abb. 3 und Abb. 4 ergeben die Korrelation von Epithelzellbild und Häufigkeit von Blutzellen und Bakterien im Vaginalsmear.

E r g e b n i s s e: Gruppe II

Der Reifungs-Index vor Applikation von 1,25 mg Presomen jeden 2. Tag sah wie folgt aus: 38 / 54 / 8 / 0. Am 4. Tag der Behandlung (2,50 mg) ist bereits eine deutliche Proliferation zu beobachten (Abb. 5, Tab. V). Während die Zahl der Parabasalzellen noch gleich bleibt, verringert sich die Zahl der kleinen Intermediärzellen. Die großen Intermediärzellen nehmen zu. Es treten schon 6 % Superfizialzellen auf. Der weitere Proliferationsverlauf am 7., 11. und 16. Tag vollzieht sich in gleicher Weise wie bei der Gruppe I. In den Ausstrichbildern dominieren immer mehr die Zellen der höheren Epithelschichten.

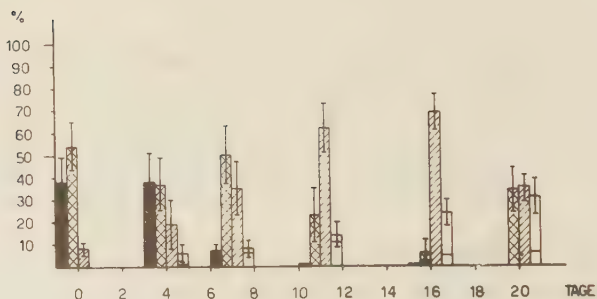


Abb. 5 Gruppe II

Reifungs-Indices

Behandlung mit 1,25 mg Presomen jeden 2. Tag,
20 Tage lang

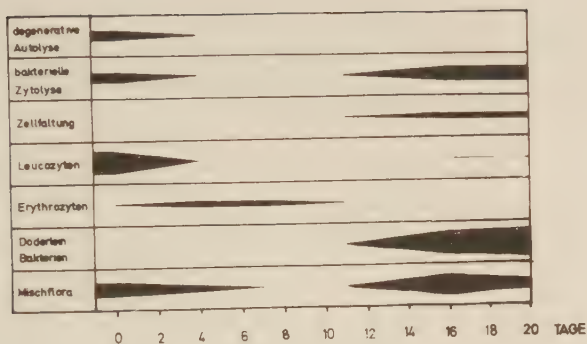


Abb. 6 Gruppe II

Abb. 5 und Abb. 6 ergeben die Korrelation von Epithelzellbild und Häufigkeit von Blutzellen und Bakterien im Vaginalsemar.

Am 20. Tag (12,50 mg) kommt es bei weiterem Anstieg der Superfizialzellen (P.I. = 31 %) zu einer bemerkenswerten Verschiebung innerhalb der Intermediärzellen. Die großen Intermediärzellen fallen von 69 % am 16. Tag auf 35 % ab, während die kleinen Intermediärzellen von 6 % auf 34 % ansteigen. Im Gegensatz zur Gruppe I bleiben die kleinen Intermediärzellen während des ganzen 20-tägigen Proliferationsverlaufes im Ausstrich erhalten. Der E.I. zeigt einen fast linearen Anstieg parallel zum P.I. bis zum 11. Tag, sinkt bis zum 20. Tag jedoch wieder auf 19 % ab. Bei gleichem P.I., der am 20. Tag mit Dosis 1 und Dosis 2 erreicht wird, ist der E.I. in Gruppe II um 54 % niedriger. Ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Versuchsreihen besteht auch hinsichtlich der Streuung der Reifungs-Indices (siehe $S\bar{x}$), die in Gruppe II wesentlich größer ist. Am 7. und 10. Unter-

suchungstag sind die Ausstriche frei von Döderleinschen Bakterien, Mischflora und Leukozyten (Abb. 6). Am 16. und 20. Tag setzt eine starke Besiedelung der Vagina mit Döderleinschen Bakterien ein bei mäßiger Mischflora und fehlender Leukozytenreaktion.

Tabelle V

Gruppe II

(Presomen 1,25 mg jeden 2. Tag; 20 Tage lang)

Zeitpunkt der Unter- suchung	Presomen- Dosis (mg)	R e i f u n g s - I n d e x					eosino- phile Zellen	Eosino- phile- Index
		Para- basal- zellen Sx	Inter- mediär- zellen (kleine) Sx	Inter- mediär- zellen (große) Sx	Super- fizial- zellen Sx			
vor der Therapie	0	38 11	54 11	8 3	0 0	0	0	
4. Tag	2,50	38 13	37 12	19 11	6 4	1	17	
7. Tag	5,00	7 3	50 13	35 12	8 4	6	75	
11. Tag	7,50	1 0	23 12	62 11	14 6	11	79	
16. Tag	10,00	1 0	6 6	69 8	24 6	5	21	
20. Tag	12,50	0 0	34 10	35 6	31 8	6	19	

E r g e b n i s s e: Gruppe III

Unter täglicher Applikation von Presomen mite zu 0,3 mg ist nach vier Tagen (1,2 mg) eine geringe Proliferation zu erkennen (Abb. 7, Tab. VI). Der vor der Behandlung ermittelte Reifungs-Index von 73 / 23 / 2 / 0 ist jetzt wie folgt verändert: 63 / 30 / 7 / 0. Am 7. Behandlungstag besteht ein ausgeprägtes Mischbild mit Zellen aus allen Schichten des Plattenepithels (P.I. = 4 %). Anschließend proliferiert das Epithel zwar kontinuierlich nach dem gleichen Modus wie in den vorangegangenen Versuchen, jedoch zögernder und unter Beibehaltung des Mischbildes. Nach 16-tägiger Hormonapplikation steigt die Zahl der Parabasalzellen noch einmal geringfügig an, obwohl die Superfizialzellen weiterhin zunehmen. Im Unterschied zu Gruppe I und II findet man am 20. Behandlungstag noch immer einen Mischtyp (Reifungs-Index: 9 / 27 / 51 / 13) mit einem deutlichen Überwiegen der großen Intermediärzellen. Der E.I. liegt insgesamt niedriger als in den vorhergehenden Versuchsserien, in denen höhere Östrogendosen appliziert wurden. Außerdem schwankt der E.I. außerordentlich stark und zeigt ab 11. Versuchstag ein umgekehrtes Verhalten wie der P.I. Dieser nimmt kontinuierlich bis zum 20. Tag zu, jener fällt nach einem Maximum von 60 % am 11. Tag auf 13 % am 16. Tag ab und liegt am 20. Tag nur mehr bei 8 %.

Die Streuung der Indices (siehe $S\bar{x}$) ist am 7. und 11. Untersuchungstag am größten, unterscheidet sich aber insgesamt kaum von der Versuchsserie 2. Sie ist jedoch wie diese deutlich höher als die der Gruppe I. An allen Untersuchungstagen finden sich Leukozyten im Ausstrich, während die Misch- und Döderleinflora relativ spärlich vertreten sind (Abb. 8).

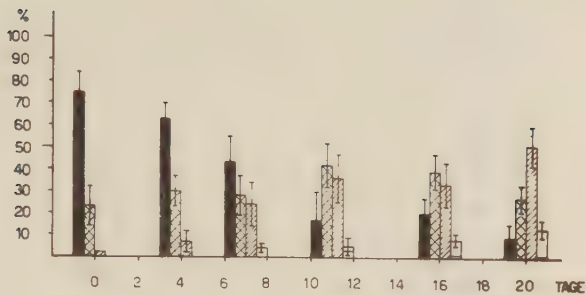


Abb. 7 Gruppe III

Reifungs-Indices

Behandlung mit 0,3 mg Presomen täglich,
20 Tage lang

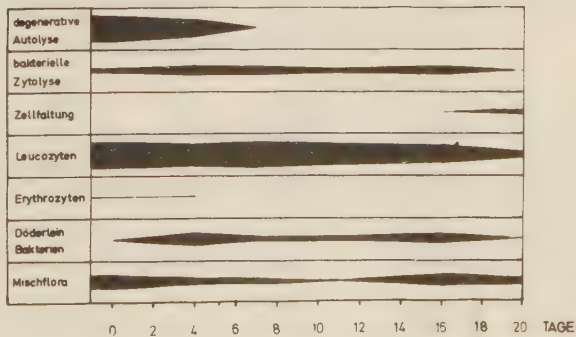


Abb. 8 Gruppe III

Abb. 7 und Abb. 8 ergeben die Korrelation von Epithelzellbild und Häufigkeit von Blutzellen und Bakterien im Vaginalsmear.

Tabelle VI

Gruppe III

(Presomen 0,3 mg/d; 20 Tage lang)

Zeitpunkt der Unter- suchung	Presomen- Dosis (mg)	R e i f u n g s - I n d e x				eosino- phile Zellen	Eosino- phile- Index	
		Para- basal- zellen $\bar{Sx}$	Inter- mediär- zellen (kleine) $\bar{Sx}$	Inter- mediär- zellen (große) $\bar{Sx}$	Super- fizial- zellen $\bar{Sx}$			
vor der Therapie	0	75	9	23	9	2	0	0
4. Tag	1,2	63	7	30	7	7	5	0
7. Tag	2,2	44	11	28	9	24	10	0
11. Tag	3,3	17	13	42	10	36	11	60
16. Tag	4,8	20	7	39	8	33	10	13
20. Tag	6,0	9	6	27	6	51	9	8

E r g e b n i s s e: Gruppe IV

Über einen Zeitraum von 60 Tagen wurden täglich 1,25 mg Presomen verabreicht, insgesamt 75,00 mg. Nach einer bis zum 30. Behandlungstag applizierten Gesamtdosis von 37,50 mg findet sich folgender Reifungs-Index: 0 / 2 / 75 / 23. (11 / 73 / 16 / 0 vor der Behandlung, Abb. 9, Tab. VII). Es ist bemerkenswert, daß dieser Wert niedriger liegt als der mit gleicher Tagesdosis in Gruppe I bereits am 20. Tag erreichte Index. Die kontinuierliche Behandlung weitere 30 Tage lang führt nur zu einer mäßigen Steigerung der Proliferation des Vaginalepithels. Am 50. Tag fällt der P.I. sogar noch einmal um 4 % ab. Das Verhältnis von großen Intermediärzellen zu Superfizialzellen beträgt am 40. Tag 68/32, am 50. Tag 72/28 und am 60. Tag 62/38.

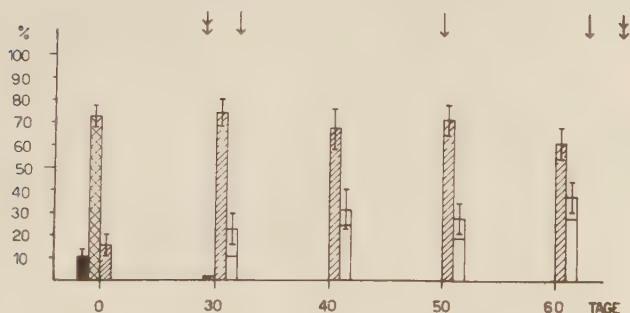


Abb. 9 Gruppe IV

Reifungs-Indices

Behandlung mit 1,25 mg Presomen täglich,
60 Tage lang

↓ Blutung bei 1 Pat., ↓ Blutungen bei 2 Pat.

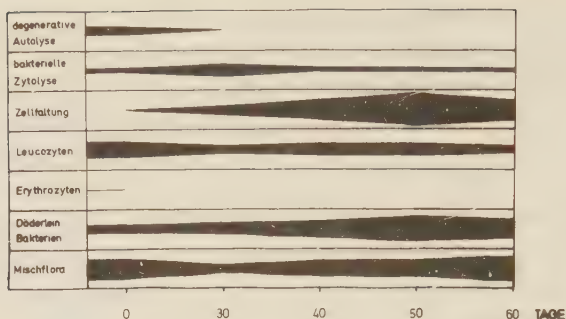


Abb. 10 Gruppe IV

Abb. 9 und Abb. 10 ergeben die Korrelation von Epithelzellbild und Häufigkeit von Blutzellen und Bakterien im Vaginalsmear.

In der Relation E.I. zu P.I. manifestiert sich jedoch eine weitere Differenzierung des Epithels. Unter der längeren Östrogenexposition nehmen die eosinophilen Superfizialzellen weiter zu. Der E.I. beträgt am 30. Tag 48 %, am 40. Tag 78 %, am 50. Tag 68 % und am 60. Tag 74 %. Trotz Verdreifachung der Presomen-Dosis gegenüber Versuch 1, liegen P.I. und E.I. nur um 8 % bzw. 1 % höher. Zu erwähnen ist, daß Superfizial- und große Intermediärzellen ab 40. Behandlungstag eine ausgeprägte Faltung der Zellränder zeigen. Die Ausstriche sind ab 40. Untersuchungstag häufig von Schleimfäden durchzogen (Abb. 10). Vom 40.- 60. Behandlungstag ist eine zunehmende Verunreinigung der Abstriche durch Misch- und Döderleinflora, sowie durch Leukozyten zu registrieren. Die Streuung der Indices, die wie Versuchsserie 1 zeigt, vom 13. Behandlungstag zunehmend geringer wurde und ein Minimum am 20. Behandlungstag erreichte, nimmt bei einer Dauerbehandlung vom 30. Tag an wieder zu.

Durchbruchs- und Entzugsblutungen

In der Versuchsreihe 4 kam es bei sieben von dreizehn Frauen zu uterinen Blutungen (Tabelle III). Bei vier Frauen setzte eine Durchbruchsblutung ein. Nach 29-tägiger Presomenmedikation (36,25 mg) bluteten zwei Frauen, zwei weitere am 32. bzw. 50. Tag nach einer Hormondosis von 40,00 mg bzw. 62,50 mg. Die Blutungen waren etwa periodenstark und dauerten vier bis zehn Tage. Die Hormonapplikation wurde in diesen Fällen sofort abgebrochen. Es wurden keine weiteren Maßnahmen zur Blutstillung getroffen.

Tabelle III Frequenz der Durchbruchs- und Entzugsblutungen nach Presomen (1,25 mg/d; 60 Tage lang) bei 13 Frauen in der Postmenopause und im Senium

	Behandlungstag	Dosis in mg	Anzahl der Frauen
Durchbruchsblutung	29	36,25	2
	32	40,00	1
	50	62,50	1
Entzugsblutung	Tage nach Absetzen der Hormonbehandlung (75,00 mg, 60 Tage)		
	2		2
	4		1
keine Blutung	-		6

Die übrigen neun Frauen erhielten die volle Presomendosis von 75,00 mg innerhalb von 60 Tagen. Nach Absetzen der Hormonbehandlung am 60. Tag kam es zwei bzw. vier Tage später bei drei Frauen zu Entzugsblutungen ebenfalls von Periodenstärke und drei- bis sechstägiger Dauer. Bei den restlichen sechs Frauen traten weder während noch nach der Behandlung Blutungen auf.

Der P.I. und E.I. derjenigen Patientinnen, die eine Durchbruchsblutung bekamen, liegen teils über teils unter den Vergleichswerten der nicht blutenden Frauen.

Beide Indices der mit Entzugsblutungen reagierenden Patientinnen stimmen jedoch genau mit den vergleichbaren Werten der nicht blutenden Frauen überein.

D i s k u s s i o n

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, daß es unter der oralen Applikation des konjugierten Östrogenkomplexes Presomen in drei verschiedenen Dosierungen bei allen 41 Frauen zu einer Proliferation des Vaginalepithels kommt (Abb. 11 u. 12). Die spezifischen zytologischen Kriterien der Östrogenaktivität - Karyopyknose und Eosinophilie der Superfizialzellen des Vaginalepithels - sind um so deutlicher ausgeprägt, je höher die insgesamt verabreichte Östrogen-dosis ist.

Die aus der Literatur gewonnenen Ergebnisse über die Beziehungen zwischen Presomendosis und Proliferationsverlauf sowie der Proliferationshöhe des Vaginalepithels sind mit den eigenen Ergebnissen nur bedingt vergleichbar. Das Patientengut der Autoren (6, 10, 13, 15, 16) umfaßt Frauen mit klimakterischen Ausfallserscheinungen. Diese Patientinnen stellen kein einheitliches Kollektiv dar. Sie verfügen gerade in einer Zeit der endokrinen Umstellung über eine individuell sehr unterschiedliche endogene Östrogenproduktion, wie KAISER und DAUME (12) gezeigt haben. Die Behandlungsschemata der genannten Autoren differieren auch untereinander, so daß Vergleiche über die Dosis-Wirkungs-Beziehung nur teilweise möglich sind. Außerdem hat sich in der Vergangenheit die Terminologie in der funktionellen Zytodiagnostik gewandelt. Demzufolge erfolgte die Beurteilung des Vaginalsmears nach unterschiedlichen Kriterien.

Bereits nach 4-tägiger Behandlung mit zwei mal je 1,25 mg weist das Zellbild Veränderungen im Sinne einer östrogenen Stimulation auf (Abb. 5). HEINEN und SIEGEL (10) haben über gleichlautende Ergebnisse berichtet. Deutliche Unterschiede sind jedoch hinsicht-

lich des Wirkungsgrades zu beobachten, der offensichtlich dosisabhängig ist. Es fällt auf, daß die Behandlung mit 1,25 mg jeden 2. Tag bis zur Versuchsmittle etwa den gleichen Proliferationseffekt zeigt wie unter der täglichen Applikation von 1,25 mg (Abb. 1 und 5). Anschließend werden die Unterschiede deutlich: Die tägliche Behandlung bewirkt einen ausgeprägten Östrogeneffekt nur mehr mit Superfizial- und großen Intermediärzellen, während unter der Behandlung jeden zweiten Tag auch am Ende der Versuchsreihe neben den Superfizial- und großen Intermediärzellen noch 34 % kleine Intermediärzellen im Ausstrich vorhanden sind.

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal beider Versuchsreihen ist die am 20. Behandlungstag zu beobachtende Relation von P.I. und E.I. Bei fast gleichem P.I. zeigen nach einer Dosis von 12,50 mg Presomen nur 19 % der Superfizialzellen eine Eosinophilie, während nach der doppelten Östrogendosis der E.I. 73 % (Tab. IV u. V) beträgt. Dieser Befund steht im Einklang mit den Untersuchungen von PUNDEL (18). Danach nähert sich der E.I. dem P.I. um so mehr, je höher die applizierte Östrogendosis ist. Die Diskrepanz beider Indices wird dagegen um so größer, je niedriger die Dosis ist.

Die Proliferation des Vaginalepithels unter der Behandlung mit 0,3 mg Presomen täglich ist deutlich geringer als in den beiden Versuchsserien mit größeren Hormondosen (Abb. 7). Auch nach 20-tägiger Behandlung ist noch immer ein Mischbild vorhanden, in dem die Parabasalzellen bis zu 9 % ausmachen. Die Beziehungen zwischen Östrogendosis und Epithelreaktion sind in bestimmten Dosisbereichen am deutlichsten ausgeprägt. So liegt der nach 6,0 mg Presomen in Versuchsserie III erzielte Reifungs-Index genau zwischen den Werten, welche bei 5,00 mg und 7,50 mg in Gruppe II gefunden wurden (Tab. V und VI).

Der Regressionsversuch zeigt, daß 10 Tage nach Absetzen des Präparates noch immer ein ausgeprägter Östrogeneffekt am Epithel vorhanden ist (Abb. 3). Die Verminderung der Superfizialzellen um 18 % zugunsten der großen Intermediärzellen und der Abfall des E.I. um 48 % deuten allerdings auf eine abnehmende östrogene Wirkung hin. 20 Tage nach Absetzen der Hormonwirkung ist als Ausdruck der inzwischen weitgehend abgeklungenen Hormonstimulation ein Mischbild vorhanden, das jedoch noch nicht dem der Ausgangslage entspricht.

Für das Ausmaß der Östrogenaktivität spielen sowohl die tägliche Hormondosis als auch die Gesamtbehandlungsdauer eine Rolle. Die letzte Versuchsserie zeigt, daß eine länger als 20 Tage dauernde Behandlung mit täglich 1,25 mg Presomen nicht mehr zu einer wesentlichen Steigerung der Proliferation des Vaginalepithels führt (Abb. 9). Diese nimmt zwischenzeitlich sogar ab.

Das Verhalten der Bakterienflora, das Vorkommen von Leukozyten, degenerativer Autolyse und bakterieller Zytolyse im Vaginalsmear ist mit der Proliferationshöhe des Vaginalepithels korreliert und damit abhängig von der Östrogendosis und der Behandlungsdauer. In den atrophischen Ausstrichen vor der Hormonmedikation findet sich fast immer eine mäßige Mischflora, selten Döderleinsche Bakterien, degenerative Autolyse und bakterielle Zytolyse sowie Leukozyten. Wenn das Epithel bis zur glycogenreichen Intermediärzellschicht proliferiert ist, etabliert sich eine ausgedehnte Döderlein-Flora mit bakterieller Zytolyse. Die degenerative Autolyse ist verschwunden, Mischflora und Leukozyten sind zurückgedrängt. Die saubersten Ausstriche finden sich am 20. Tag nach 25,00 mg Presomen. Unter der Dauermedikation in der letzten Versuchsreihe kommt es jenseits des 20. Behandlungstages wieder zur stärkeren Besiedelung der Vagina mit Mischflora und Döderleinschen Bakterien. Die lokale Anti-

biotika-Instillation in Form von Aureomycin-Vaginal-Suppositorien führte nur zur vorübergehenden, meist dreitägigen Unterdrückung der Bakterienflora und hatte keinen Einfluß auf die Proliferationshöhe des Vaginalepithels.

Das Risiko einer Durchbruchsb Blutung wird dagegen zunehmend größer (Tab. III). Die von UFER (24) mit 80 mg und von PSCHYREMBEL (19) mit 75 mg angegebene Aufbaudosis für Presomen entspricht nicht unseren Ergebnissen. Da zwei Frauen schon nach 36,25 mg eine Durchbruchsb Blutung bekamen, scheint sie erheblich niedriger zu sein (Tab. III). NEUSTAEDTER (15) berichtet ebenfalls über Durchbruchsb Blutungen (9 %). Er macht jedoch keine Angaben über die applizierte Presomendosis und die Behandlungsdauer. Eine Behandlungspause nach 20-tägiger Behandlung, wie sie auch von anderen Autoren gefordert wird (8, 10, 13), erscheint deshalb immer angezeigt.

Entzugsb Blutungen traten in unseren Versuchsreihen nur nach Langzeitbehandlung (60 Tage, Tab. III), niemals dagegen nach 20-tägiger Gabe des Presomens auf. Die von HEINEN und SIEGEL (10) berichtete Frequenz von 10,8 % östrogenen Entzugsb Blutungen nach 20-tägiger Behandlung (25,00 mg) ist möglicherweise durch eine zu schnelle Aufeinanderfolge der Presomen-Kuren (8 Tage Therapiepause) bedingt. Für diese Annahme sprechen die Erfahrungen von HAMBLIN (8). Außerdem ist an eine unterschiedliche endogene Östrogensituation der beiden untersuchten Patientengruppen zu denken.

Mit konjugierten Östrogenen gelingt es also im Gegensatz zum Östriol (17) ein blutungsfähiges Endometrium aufzubauen. Der im Presomen enthaltene Komplex konjugierter Östrogene kann also bei einer Dauermedikation Durchbruchsb Blutungen und bei einer Intervallbehandlung Entzugsb Blutungen verursachen.

Im Hinblick auf das Ergebnis des Regressionsversuches, bei dem nur ein langsames Abklingen des östrogenen Effektes am Vaginalepithel während der ersten 10 Tage nach Absetzen des Presomens zu beobachten war, sind ähnliche Verhältnisse auch für das Endometrium zu diskutieren. In Fällen, wo auf Grund ausgeprägter klimakterischer Beschwerden eine längere Behandlungspause zwischen den Kuren nicht in Frage kommt, sollte die Therapie nur mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden.

Eintritt, Dauer und Intensität des östrogenen Effektes lassen sich durch die vaginalzytologische Kontrolle zuverlässig bestimmen. Wo die Möglichkeit zur Zytodiagnostik gegeben ist, sollte sie in der Behandlung des klimakterischen Syndroms herangezogen werden. Wenn auch die zytologische Beobachtung des Vaginalepithels keinen direkten Schluß auf den Grad der klinischen Wirkung eines Östrogens zuläßt, so zeigt doch der Vergleich der klinischen mit den zytologischen Ergebnissen eine gewisse Parallelität.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Wirkung von konjugierten Östrogenen (Presomen) auf das Vaginalepithel wurde bei 41 Frauen in der Postmenopause und im Senium geprüft. Die Proliferation des Epithels wurde zytologisch an Hand des Reifungs-Indexes, des Karyopyknose-Indexes und des Eosinophilie-Indexes verfolgt. Proliferationshöhe und Ausreifungsgrad des Epithels sind dosisabhängig. Unter dem Wachstumsstimulus der Östrogene proliferiert das Epithel, und es werden Zellen der jeweils höher proliferierten Schicht abgeschilfert. Mit Hilfe des Reifungs-Indexes lassen sich die Proliferationsstufen in einer zytologischen Bildsequenz lückenlos verfolgen.

Nach 20-tägiger Behandlung mit täglich 1,25 mg Presomen finden sich nur Superfizial- und große Intermediärzellen im Ausstrich, während zum gleichen Zeitpunkt nach Verabreichung von 1,25 mg jeden 2. Tag neben Superfizial- und großen Intermediärzellen noch 34 % kleine Intermediärzellen vorkommen. Nach 20-tägiger Behandlung mit täglich 0,3 mg ist ein Mischbild vorhanden, in dem die Parabasalzellen 9 % ausmachen. Auch nach Absetzen des Medikamentes ist die Ausgangslage der Zellen nach 20 Tagen noch nicht wieder erreicht. Unter der Langzeitbehandlung von 60 Tagen mit täglich 1,25 mg Presomen steigert sich der am 20. Behandlungstag erreichte Östrogeneffekt des Vaginalepithels nicht mehr wesentlich.

Während der Dauermedikation von täglich 1,25 mg kam es in zwei Fällen am 29. Tag nach 36,25 mg und in zwei weiteren Fällen am 32. und 50. Tag nach 40,00 mg bzw. 62,50 mg bei insgesamt 13 behandelten Frauen zu Durchbruchblutungen. Nach Absetzen der Hormontherapie am 60. Tag (75,00 mg) reagierten 3 von 9 Frauen mit einer Entzugsblutung.

Zur Senkung der Blutungsfrequenz bei der Behandlung des klimakterischen Syndroms mit konjugierten Östrogenen wird eine Intervallbehandlung mit längeren Therapiepausen empfohlen. Ein Weiterführen der Behandlung nach erreichter Beschwerdefreiheit sollte nur mit reduzierter Dosis erfolgen.

L i t e r a t u r

=====

1. Bishop, P.M.F.: "Die Wirkung der Östrogene in der Menopause und der Stoffwechsel der Östrogene" Transatlantik-Telefon-Symposion, Excerpta Medica Foundation, New York - Amsterdam
2. Boschann, H.-W.: "Praktische Zytologie", Walter de Gruyter u. Co. Verlag, Berlin 1960
3. Diczfalussy, E. und Lauritzen, Ch.: "Östrogene beim Menschen", Springer Verlag, Berlin 1961
4. Diczfalussy, E.: "Die Wirkung der Östrogene in der Menopause und der Stoffwechsel der Östrogene" Transatlantik-Telefon-Symposion, Excerpta Medica Foundation, New York - Amsterdam
5. Frost, J.: In Novak, E.R., and Woodruff, J.D., editors: "Gynecologic and Obstetrical Pathology", ed. 5, Philadelphia, 1962, W.B. Saunders Company
6. Glass, S.J. und Rosenblum, G.: "The Rational Use of Estrogens in the Menopause", The Western J. Surgery, Obstetr. Gynec., 51, 4 (1943)
7. Goecke, H.: "Die Klinik des Klimakteriums", Arch. Gynäk. 193, 33 (1959)
8. Hamblen, E.C.: "Irregularities of Uterine Bleeding and their Treatment", M. Clin. North America 32:57 (1948)
9. Hamblen, E.C.: "Die Wirkung der Östrogene in der Menopause und der Stoffwechsel der Östrogene" Transatlantik-Telefon-Symposion, Excerpta Medica Foundation, New York - Amsterdam
10. Heinen, G. und Siegel, P.: "Die Wirkung von konjugierten Östrogenen auf die Vaginal- und Uterusschleimhaut", Dtsch. med. Wschr. 91, 1553 (1966)
11. Herrmann, U.: "Der zytologische Abstrichtyp bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden", Gynaecologia 144, 303 (1957)
12. Kaiser, R. und Daume, E.: "Über eine einheitliche Nomenklatur für das Klimakterium und seine Begleitsymptome", Geburtsh. u. Frauenheilk. 25, 974 (1965)

13. Lauritzen, C.: "Behandlung klimakterischer Beschwerden mit konjugierten Östrogenen", Med. Klinik 59, 666 (1964)
14. Lauritzen, C.: "Kritische Bemerkungen zur Behandlung klimakterischer Beschwerden mit Östrogen-Androgen-Kombination", Ärztliche Mitteilungen - Deutsches Ärzteblatt 60, 2549 (1963)
15. Neustaedter, T.: "The Value of Mixed Conjugated Estrogens from Pregnant Mares' Urine in the Treatment of the Menopause", Am. J. Obstetr. Gynec. 46:530 (1943)
16. Perloff, W.H.: "Treatment of the Menopause", Am. J. Obstetr. Gynec. 58:684 (1949)
17. Puck, A., Korte, W. und Hübner, K.A.: "Die Wirkung des Östriol auf das Corpus uteri, Cervix uteri und Vagina der Frau", Dtsch. med. Wschr. 82, 1864 (1957)
18. Pundel, J.P.: "Cytological Criteria of Estrogen Effect", Acta cytolog. 2, 353 (1958)
19. Pschyrembel, W.: "Praktische Gynäkologie", Walter de Gruyter u. Co. Verlag, Berlin 1965
20. Roth, O.A.: "Zytologische Untersuchungen mit dem Phasenkontrastverfahren", Gynaecologia 135, 222 (1953)
21. Schmitt, A.: "Eine Gradeinteilung für die funktionelle Zytodiagnostik in der Gynäkologie", Geburtsh. u. Frauenheilk. 13, 593 (1953)
22. Staemmler, H.-J. und Wille-Schröder, C.: "Probleme der Sexualsteroid-Therapie bei der alternden Frau", Geburtsh. u. Frauenheilk. 26, 357 (1966)
23. Stoll, P. und Ledermaier, A.: "Funktionelle Zytodiagnostik in der Menopause", Geburtsh. u. Frauenheilk. 20, 263 (1960)
24. Ufer, J.: "Hormontherapie in der Frauenheilkunde", Walter de Gruyter u. Co. Verlag, Berlin 1966
25. Veziris, C.V.: "Considérations sur la cyclicité après la ménopause ou la castration. Rôle des oestrogènes." Ann. Endocr. 25, 233 (1964)
26. Watteville, de, H.: "Die Wirkung der Östrogene in der Menopause und der Stoffwechsel der Östrogene", Transatlantik-Telefon-Symposium, Excerpta Medica Foundation, New York - Amsterdam

27. Wenner, R. und Hauser, G.A.: "Neurovegetative Untersuchungen und Therapie-Ergebnisse bei klimakterischen Frauen", Arch. Gynäk. 193, 58 (1958)
28. Wied, G.L.: "Der zytologische Ausstrichtyp der Patientin mit klimakterischen Ausfallsbeschwerden", Zbl. Gynäk. 75, 1578 (1953)

Herrn Professor Dr. med. H. L a x möchte ich für die Überlassung des Themas und für seine wertvolle Hilfe bei der Ausführung dieser Arbeit danken.

Auch Herrn Dr. med. E. B o q u o i bin ich zu Dank verpflichtet für die Einweisung in die Vaginalzytologie.

L e b e n s l a u f =====

Am 28. August 1938 wurde ich als Sohn des Revierförsters Emil Staisch und seiner Ehefrau Dorothea geb. Reck in Stettin geboren.

Bis 1951 besuchte ich die Volksschule in Lendenscheid und wechselte anschließend zur August-Vilmar-Schule in Homberg/Efze über, wo ich am 3.3.1959 das Abitur ablegte.

Am 6.4.1959 wurde ich zum achtzehnmonatigen Pflichtwehrdienst in die Bundeswehr eingezogen.

Mein Studium begann ich im Wintersemester 1960/61 an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn und legte dort nach fünf Semestern die ärztliche Vorprüfung mit dem Urteil "sehr gut" ab.

Das klinische Studium nahm ich an der Freien Universität in Berlin auf und bestand das Staatsexamen im Sommersemester 1966 mit dem Urteil "gut".

Die Zeit als Medizinalassistent habe ich bisher an der Frauenklinik der Freien Universität und der Grunewald-Klinik in Berlin abgeleistet. Am 15. Februar 1967 habe ich das Educational Council for Foreign Medical Graduates abgelegt.

Nach Annahme meiner Doktorarbeit beabsichtige ich für ein Jahr als Medizinalassistent in die USA zu gehen.

